Aus der Abteilung für Nuklearmedizin

Ärztlicher Direktor: Professor Dr. U. Feine
des Medizinischen Strahleninstituts
der Universität Tübingen

ERGEBNISSE DER SZINTIGRAPHISCHEN STRUMA-DIAGNOSTIK AUS DEN JAHREN 1975 UND 1976

INAUGURAL - DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)

der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
Friderike Holtz-Zettler geb. Holtz
aus Schramberg
1980

Aus der Abteilung für Nuklearmedizin

Ärztlicher Direktor: Professor Dr. U. Feine
des Medizinischen Strahleninstituts
der Universität Tübingen

ERGEBNISSE DER SZINTIGRAPHISCHEN STRUMA-DIAGNOSTIK AUS DEN JAHREN 1975 UND 1976

INAUGURAL - DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)

der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
Friderike Holtz-Zettler geb. Holtz
aus Schramberg
1980

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan: Professor Dr. G. Rassner

Berichterstatter: Professor Dr. U. Feine

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

1. Einleitung und Problemstellung

1.1. Historischer Überblick 1
1.2. Problemstellung 2

2. Material und Methoden

2.1. Radioisotope 4
2.2. Technik der Szintigrafie 4

3. Eigene Ergebnisse

3.1. Szintigrammdiagnostik unter klinischem Aspekt
3.1.1. Gesamtuntersuchungsmaterial, verwendete Radioindikatoren 6
3.1.2. Operierte Strumen 6
3.1.3. Nicht operierte Strumen 7

3.2. Malignität
3.2.1. Kalte Knoten 9
3.2.2. Kühle Knoten 9
3.2.3. Warme Knoten 9
3.2.4. Heiße Knoten 9
3.2.5. Diffuse Strumen 9

3.3. Metastasen 10

3.4. Histologie der malignen Strumen
3.4.1. Maligne kalte Knoten 11
3.4.2. Maligne kühle Knoten 11
3.4.3. Maligne warme Knoten 11
3.4.4. Maligne heiße Knoten 11
3.4.5. Maligne diffuse Strumen 11
3.4.6. Ersatzsymptome und Malignomtyp 12

3.5. Alters- und Geschlechtsverteilung

Seite

3.5.1. Benigne Strumen

3.5.1.1. Kalte Knoten 14

3.5.1.2. Kühle Knoten 15

3.5.1.3. Warme Knoten 16

3.5.1.4. Heiße Knoten 17

3.5.1.5. Diffuse Strumen 18

3.5.2. Maligne Strumen

3.5.2.1. Kalte Knoten 19

3.6. Hyper- und Hypothyreosen

3.6.1. Diffuse Strumen 20

3.6.2. Nodöse Strumen 20

4. Diskussion

4.1. Malignität bei exzidierten Knotenstrumen 21

4.1.1. Malignomrate bei kalten Knoten 22

4.1.2. Malignitätsrate bei kühlen, warmen und heißen Knoten 24

4.2. Malignität bei operierten diffusen Strumen ... 25

4.3. Metastasen 26

4.4. Histologie der malignen Strumen 27

4.5. Alters- und Geschlechtsverteilung

4.5.1. Maligne kalte Knoten 29

4.5.2. Benigne Befunde

4.5.2.1. Kalte Knoten 31

4.5.2.2. Kühle Knoten 31

4.5.2.3. Warme Knoten 32

4.5.2.4. Heiße Knoten 32

4.5.2.5. Diffuse Strumen 32

4.6. Malignomrate bei solitären und multiplen kalten Knoten 34

4.7. Hyper- und Hypothyreosen 35

5. Zusammenfassung 36

6. Literaturverzeichnis 38

1. EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG

1.1. Historischer Überblick

Das Kropfproblem läßt sich 4000 Jahre zurück bis ins alte Indien verfolgen. Für die Alpenbevölkerung wurde schon 70 n.Chr. gehäuftes Kropfvorkommen beschrieben, und 130 Jahre später die Beschaffenheit des Trinkwassers dafür verantwortlich gemacht (80).

Die Geschichte der Schilddrüsendiagnostik hingegen beginnt Ende des 19.Jahrhunderts mit der selektiven thyreoidalen Anreicherung von Jod zur Hormonsynthese.

Gelang FERMI (39) 1934 die Herstellung von J-128, so konnten HERTZ, ROBERTS und EVANS (58) dieses Isotop vier Jahre später zum Studium des Jodstoffwechsels einsetzen. Bereits zur selben Zeit verwandten HAMILTON und SOLEY (51) das mit der Halbwertszeit von 8 Tagen langsamer zerfallende J-131.

Nachdem bei der Lokalisationsdiagnostik mit Radioisotopen zuerst Geiger-Müller-Zähler oder auch Szintillationszähler zum Einsatz kamen (73), entwickelten CASSEN und Mitarbeiter (23) 1950 ein Gerät zur vollautomatischen Registrierung der Radiojodverteilung als sogenanntes Tracer- oder Szintigramm.

Dieses Prinzip findet bis heute breite Anwendung. Seither erfuhren lediglich Datenverarbeitung, Kollimation und Meßempfindlichkeit eine Verbesserung, letztere durch Verwendung größerer Szintillationskristalle (125).

Durch die Applikation neuartiger Radioisotope, deren Gammaenergie niedriger ist als die von J-131, konnte mit Technetium-99m und J-123 seit wenigen Jahren nun auch die Strahlen-

belastung für die Patienten gesenkt (35,48), schnellere Ergebnisse und eine höhere Abbildungsschärfe, letztere mittels feinerer Kollimatoren, erreicht werden (103,124).

1.2. Problemstellung

Schilddrüsenmalignome sind bei einer Morbidität von 20/Million Menschen/Jahr selten, jedoch laut Auskunft des Hamburger Krebsregisters seit den letzten 20 Jahren in signifikanter Zunahme begriffen (97). Dieses nur scheinbare Ansteigen führen BÖRNER et al. (16) und BROOKS (20) zurück auf die gegenüber früher sorgfältigere Auswahl von Patienten, die einer Schilddrüsenoperation zugeführt werden.

Ein vermehrtes Auftreten von Knoten und Malignomen in der Thyreoidea von Patienten, deren Halsregion vor langer Zeit äußerlich bestrahlt worden war, vermuteten erstmals QUIMBY und WERNER (92). Dies wurde später durch andere Wissenschaftler (34,37,57,65) bestätigt.

Es konnte inzwischen von verschiedenen Autoren (27,63,93,98) bewiesen werden, daß die Malignomhäufigkeit in Strumaendemiegebieten, -- von RIEK und Mitarbeitern (100) durch das gleichzeitige Vorhandensein strumigener Substanzen und einer knappen Jodversorgung gekennzeichnet --, nicht höher ist als in kropffreien Gegenden, andererseits aber die histologische Verteilung der Karzinome eine Änderung erfährt.

Da der Schwarzwald und die Schwäbische Alb als endemische Gebiete betrachtet werden müssen, interessierten die Untersuchungen von SABEL (104) am Tübinger Strahleninstitut, die im Zeitraum von 1959-1964 eine Malignitätsrate von 35% für kalte Knoten ergeben hatten. Der Umstand, daß prophylaktische Maßnahmen damals kaum befriedigend durchorganisiert (62) und noch nicht zur Routine geworden waren, die Patienten somit zu einem sehr späten Zeitpunkt in die chirurgische Klinik eingewiesen und erst danach der szintigrafischen Überwachung

zugeführt wurden, erklärte wohl diesen hohen Prozentsatz.

In der Folgezeit wurden in einigen Baden-Württembergischen Kliniken neue Isotopenstationen gegründet. Dem routinemäßig eingeführten Radiojod-Funktionstest schloß sich jetzt zumeist ein J-131-Szintigramm an. Ferner stellte der Verdacht auf Bösartigkeit die Indikation zur Feinnadelpunktion.

Unter dem Gesichtspunkt der nun eingeschränkten Selektion fand STOHLMANN (116) in den Jahren von 1965-1969 bei kalten Knoten eine Abnahme der Malignomhäufigkeit, die nur noch 10,1% ausmachte.

Da sich das Ausmaß der Selektion seither nicht mehr wesentlich geändert haben dürfte, die Szintigramm-Diagnostik am Tübinger Strahleninstitut dagegen mit Einführung von Tc-99m vor wenigen Jahren und J-123 ab 1975 erweitert und verfeinert wurde, rückt nun die Häufigkeit maligner Entartungen unter den kalten Knoten erneut ins Interesse.

Zudem beschäftigt sich diese Arbeit mit der Histologie maligner Strumen und der Beteiligung von Alter und Geschlecht. Auch das Ausmaß von Hyper- und Hypothyreosen wird berücksichtigt.

2. MATERIAL UND METHODEN

2.1. Radioisotope

Nachdem die Entwicklung der letzten Jahre dem Isotop Tc-99m aufgrund seiner vergleichsweise kurzen Halbwertszeit (6 Std.) und niedrigen Gammaenergie bei fehlender ß-Strahlung (114) einen wichtigen Platz neben J-131 auch im Tübinger Strahleninstitut verschafft hatte, machten ARMSTRONG und Mitarbeiter (2) 1976 auf die mangelhafte Darstellung der vaskulären Schilddrüsendurchblutung bei der Tc-99m-Uptake-Messung aufmerksam und stellten erneut J-131 als besten Indikator für die Funktion des Schilddrüsengewebes in den Vordergrund. Verschiedene Autoren (112,114,118,119) wiesen ferner darauf hin, bei Verdacht auf einen maligne entarteten Knoten trotz unauffälligen Tc-99m-Szintigramms eine Wiederholungsmessung mit J-131 durchzuführen.

Gleichzeitig fand J-123 vermehrt Beachtung, weil es die Vorteile des Tc-99m mit denen des J-131 vereint (124) und damit in einem Arbeitsgang auch das Studium des Jodstoffwechsels garantiert.

Demzufolge wurden diese Radionuklide 1975 und 1976 bei unseren Untersuchungen in wechselndem Ausmaß szintigrafisch angewandt.

2.2. Technik der Szintigrafie

Die Szintigrafie ermöglicht auf einfache, nichtinvasive Weise Informationen über die Schilddrüse. Das erste, überwiegend zur Routine gewordene System ist das des bewegten Detektors, der, zur Ausblendung mit einem Bleikollimator

versehen, das Gebiet zeilenförmig abtastet und die registrierte Radioaktivität synchron in einer farbigen Relativprozentskala strichförmig und maßstabgetreu auf ein Blatt Papier überträgt, auf dem Schlüsselbein, Adamsapfel und Kinnspitze eingezeichnet sind.

Daneben findet die Gammakamera mit feststehendem, großflächigen Detektor und Parallelkollimator Anwendung, der die interessierende Halsregion auf einmal erfaßt (1), bei Benützung eines vergrößernden Pinhole-Kollimators die Auflösung inzwischen der des Scanners nahekommen läßt (99) und darüber hinaus eine sequentielle Aufzeichnung der Radioaktivitätsanreicherung möglich macht. Weiter können mit Hilfe eines Rechners Funktionskurven aus den Bildsequenzen abgeleitet werden (4,5).

Durch die übliche zweidimensionale Szintigrafietechnik können jedoch "kalte" Knoten dem Nachweis entgehen, wenn ihr Durchmesser weniger als 0,5cm beträgt (19), sie im hinteren Teil der Schilddrüse oder zwischen gesundem, die Radioaktivität gut speicherndem Parenchym liegen (13,66).

3. EIGENE ERGEBNISSE

3.1. Szintigramm-Diagnostik unter klinischem Aspekt

3.1.1. Gesamtuntersuchungsmaterial, verwendete Radioindikator

2790 Schilddrüsenszintigramme lagen im Tübinger Strahleninstitut aus den Jahren 1975 und 1976 vor. Zur szintigrafischen Darstellung wurden in unterschiedlichem Ausmaß die Radioisotope J-131, J-123 und Tc-99m verwandt. Auskunft über die Häufigkeit und zeitliche Verteilung dieser Radionuklide gibt Tabelle 1.

Tabelle 1

Anwendungsjahr	2790 Szintigramme	J-131	%	J-123	%	Tc-99m	%
1975	1300	1142	87,9	4	0,3	154	11,8
1976	1490	779	52,3	69	4,6	642	43,1

Die 2790 verwertbaren Szintigramme gliederten sich in 1150 Knotenstrumen (darunter 87 Rezidive), 643 diffuse Strumen (davon 26 Rezidive) und 3 Zungengrundstrumen. Der Rest zeigte einen szintigrafisch normalen Befund.

3.1.2. Operierte Strumen

276 Strumen wurden im Verlauf der zwei Jahre in der Chirurgischen Klinik Tübingen und außerhalb operiert. Dem Palpationsbefund entsprechend konnte man 43 diffuse und 233 Knotenstrumen unterscheiden. Von letzteren waren 127 uninodös und

106 multinodös. Unter den 276 Fällen fanden sich 5 diffuse, 11 uninoduläre und 14 multinodöse Rezidive.

Die einzeln imponierenden Knoten stellten sich szintigrafisch mit 86 (=67,7%) als kalt dar und 11 (=8,7%) als kühl, 17 (=13,4%) waren warm und 13 (=10,2%) heiß.

Die Szintigrafie der multinodösen Strumen ergab 75 (=70,8%) kalte, 28 (=26,4%) kühle, 56 (=52,8%) warme und 4 (=3,8%) heiße Knoten.

Tabelle 2
Knotentypen operierter Strumen und Palpationsbefund.

	Palpationsbefund	Knotenart							
233 operierte Knotenstrumen		kalt	%	kühl	%	warm	%	heiß	%
	127 uninodös	86	67,7	11	8,7	17	13,4	13	10,2
	106 multinodös	75	70,8	28	26,4	56	52,8	4	3,8
	Sa.	161	55,5	39	13,4	73	25,2	17	5,9

Betrachtet man die Aufteilung der operierten Knotenstrumen unabhängig von ihrem Palpationsbefund, so ergibt die szintigrafische Untersuchung 161 (=25,5%) kalte, 39 (=13,4%) kühle, 73 (=25,2%) warme und 17 (=5,9%) heiße Knoten, wie ebenfalls aus Tabelle 2 zu ersehen ist.

3.1.3. Nicht operierte Strumen

Die nicht operierten Knotenstrumen gliederten sich in 588 uninodöse und 329 multinoduläre Strumen. Eine genauere Übersicht gibt Tabelle 3.

Tabelle 3

Knotentypen nicht operierter Strumen und Palpationsbefund.

917	Palpationsbefund	Knotenart							
		kalt	%	kühl	%	warm	%	heiß	%
nicht operierte Knotenstrumen	588 uninodös	191	32,5	96	16,3	220	37,4	81	13,8
	329 multinodös	122	37,1	63	19,2	182	55,3	22	6,7
	Sa.	313	32,0	159	16,3	402	41,2	103	10,5

Sieht man wiederum vom Palpationsbefund ab, so findet man die Knoten der nicht operierten Strumen in 313 (=32,0%) kalte, 159 (=16,3%) kühle, 402 (=41,2%) warme und 103 (=10,5%) heiße Knoten aufgeteilt.

Unter nicht operierten diffusen Strumen gab es 21 Rezidive und bei den Knotenstrumen 36 uninoduläre und 26 multinodöse Rezidiv-Befunde.

3.2. Malignität

3.2.1. Kalte Knoten

Unter den 161 operierten kalten Knoten fanden sich 22 (=13,7%) maligne Entartungen.

3.2.2. Kühle Knoten

Der histologische Befund der 39 kühlen Knoten erwies sich in 3 Fällen (=7,7%) als maligne.

3.2.3. Warme Knoten

Bei den 73 warmen Knoten ergab sich 2mal (=2,7%) eine Struma maligna.

3.2.4. Heiße Knoten

Die Untersuchung der 17 operierten heißen nodösen Strumen erbrachte in keinem Fall einen bösartigen Tumor.

3.2.5. Diffuse Strumen

Von 43 diffusen Strumen wurden ein maligner Primär-Befund und 2 (=7%) Rezidiv-Malignome diagnostiziert.

Tabelle 4
Operationsgut und Malignitätsrate.

operierte		maligne Entartungen	
	n	n	%
kalte	161	22	13,7
kühle	39	3	7,7
warme	73	2	
heiße Knoten	17	-	
diffuse Strumen	43	3	7,0

3.3. Metastasen

Bei in den Jahren 1975 und 1976 insgesamt 30 histologisch als bösartig gesicherten Tumoren fanden sich 6 Metastasen. Unter einer zweiten Gruppe von Patienten, bei der bis 1974 einschließlich Schilddrüsenmalignome diagnostiziert worden waren, konnten durch die Nachbehandlung ebenfalls 6 Metastasen festgestellt werden.

Bei 4 Patienten traten regionäre Metastasen auf, in jeweils 2 Fällen fanden sich Knochen- bzw. Hirnmetastasen, dreimal ergab sich ein Lungenbefall, und 1 Patient mit Rezidivstruma hatte multiple Fernmetastasen.

Den Bezug zwischen Tumorart und der durch Metastasen befallenen Organe stellt Tabelle 5 her.

Tabelle 5
Histologie, Metastasen und Organbefall.

Tumorart	Metastasen				
	Art des Organbefalls				
	regionäre	Knochen	Lunge	Hirn	multiple Fernmetastasen
Follikuläres Ca	1	1	1	1	1
Papilläres Ca	1	-	1	1	-
Anaplastisches Ca	2	1	1	-	-
Medulläres Ca	-	-	-	-	-

3.4. Histologie der malignen Strumen

3.4.1. Maligne kalte Knoten

Die histologische Verteilung der 22 kalten Malignome faßt Tabelle 6 zusammen.

Tabelle 6
Histologie der kalten malignen Knoten.

22 kalte Malignome	n	%
I) Follikuläres Ca	8	36,4
Papilläres Ca	9	40,9
Anaplastisches Ca	3	13,6
Medulläres Ca	1	
II)Fibrosarkom	1	

3.4.2. Maligne kühle Knoten

Bei 3 kühlen Knoten traten 2 anaplastische und ein follikuläres Karzinom auf.

3.4.3. Maligne warme Knoten

Es handelte sich um 2 follikuläre Karzinome.

3.4.4. Maligne heiße Knoten

Mit den heißen Knoten ging kein Karzinom einher.

3.4.5. Maligne diffuse Strumen

3 maligne Strumen gliederten sich in jeweils ein anaplastisches und papilläres Karzinom und eine ebenfalls papillär entartete Rezidivstruma.

Tabelle 7

Gesamtheit der histologischen Malignomtypen.

30 maligne Entartungen		
Histologie	n	%
I) Follikuläres Ca	11	36,7
Papilläres Ca	11	36,7
Anaplastisches Ca	6	20
Medulläres Ca	1	
II) Fibrosarkom	1	

3.4.6. Erstsymptome und Malignomtyp

Betrachtet man die 30 operierten bösartigen Tumoren unter dem Gesichtspunkt ihrer Erstsymptomatik, so ergibt sich folgende Aufteilung.

Tabelle 8

Klinische Symptomatik bei der Erstuntersuchung.

Erstsymptom	n	%
Solitärknoten	16	53,3
Multiple Knoten	11	36,7
Uncharakt.Befund	3	10

Eine weitere Aufschlüsselung unter Berücksichtigung der histologischen Befunde zeigt Tabelle 9.

Tabelle 9

Histologische Differenzierung und Palpationsbefund.

Diagnose	Solitär-knoten		multiple Knoten		uncharakt. Befund	
	n	%	n	%	n	%
I) Follikuläres Ca	7	63,6	4	36,4		
Papillüres Ca	5	45,5	5	45,5	1	
Anaplastisches Ca	4	66,7	1		1	
Medullüres Ca			1			
II) Fibrosarkom					1	
Sa.	16	53,3	11	36,7	3	10,0

3.5. Alters- und Geschlechtsverteilung

3.5.1. Benigne Strumen

3.5.1.1. Alter und Geschlecht der 452 Patienten mit kalten Knoten

Jahre	Frauen %	Männer %
0-10	-	-
11-15	0,7	-
16-20	3,8	0,2
21-25	4,7	0,9
26-30	5,6	1,1
31-35	6,3	1,6
36-40	6,6	1,8
41-45	6,8	1,4
46-50	7,0	1,4
51-55	6,5	3,4
56-60	6,3	0,7
61-65	10,4	3,0
66-70	8,4	2,9
71-75	3,2	1,1
76-80	2,7	0,2
81-85	1,1	-
86-90	0,2	-
Sa.	80,3	19,7

Tabelle 10

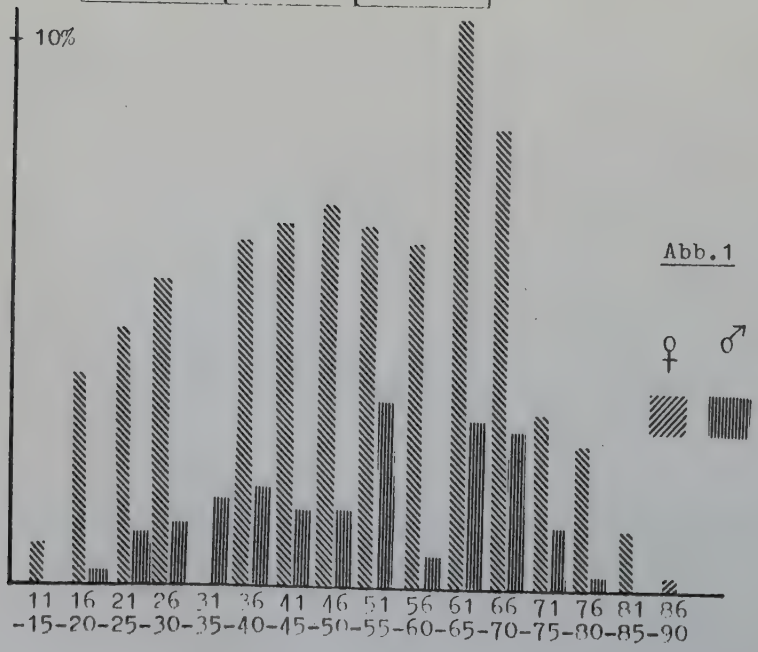


Abb.1

3.5.1.2. Alter und Geschlecht der 195 Patienten mit kühlen Knoten

Jahre	Frauen %	Männer %
0-10	-	-
11-15	1,4	0,5
16-20	3,7	0,9
21-25	4,6	1,4
26-30	8,3	0,9
31-35	6,4	0,9
36-40	4,6	0,9
41-45	7,3	2,3
46-50	6,9	1,4
51-55	9,6	3,2
56-60	5,5	0,9
61-65	8,7	1,4
66-70	6,0	2,8
71-75	5,1	1,4
76-80	2,3	-
81-85	0,4	-
86-90	0,3	-
Sa.	81,1	18,9

Tabelle 11

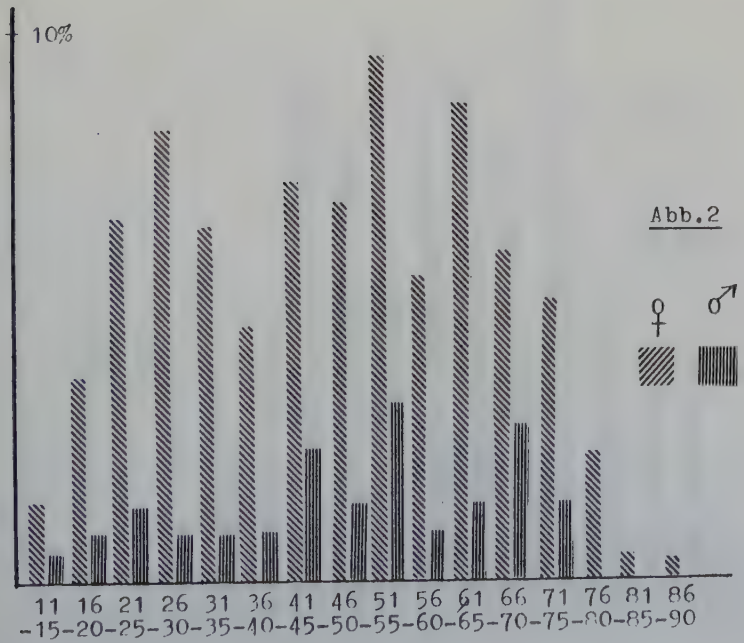


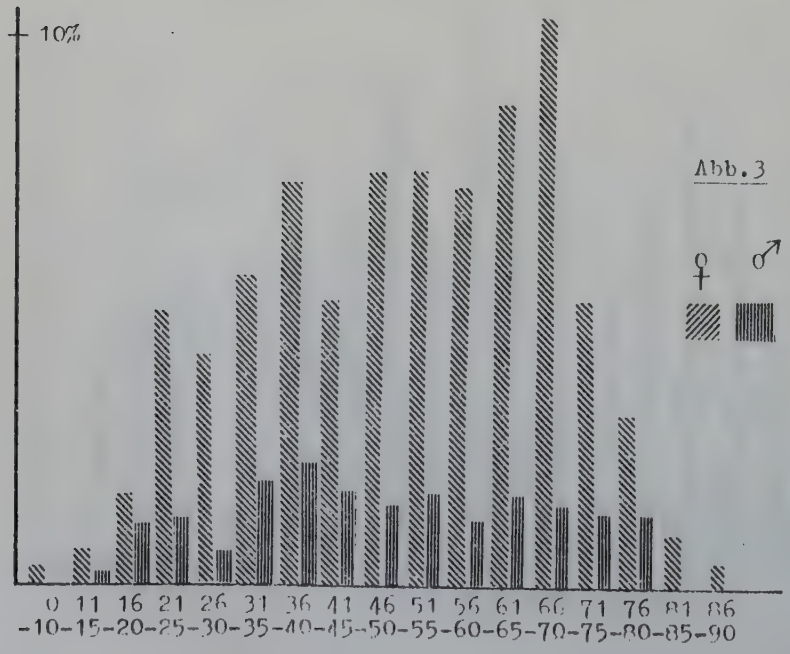
Abb.2

3.5.1.3. Alter und Geschlecht der 474 Patienten mit warmen Knoten

Tabelle 12

Jahre	Frauen %	Männer %
0-10	0,2	-
11-15	0,6	0,2
16-20	1,7	1,1
21-25	5,0	1,3
26-30	4,2	0,6
31-35	5,7	1,9
36-40	7,4	2,2
41-45	5,2	1,7
46-50	7,6	1,5
51-55	7,6	1,7
56-60	7,3	1,1
61-65	8,8	1,7
66-70	10,1	1,5
71-75	5,2	1,3
76-80	3,1	1,3
81-85	1,0	-
86-90	0,2	-
Sa.	80,9	19,1

Abb.3



3.5.1.4. Alter und Geschlecht der 119 Patienten mit heißen Knoten

Jahre	Frauen %	Männer %
0-10	-	-
11-15	1,2	-
16-20	4,3	-
21-25	3,1	0,6
26-30	4,3	0,6
31-35	4,3	2,5
36-40	1,2	-
41-45	3,8	1,9
46-50	7,5	1,2
51-55	7,5	2,5
56-60	8,7	3,1
61-65	9,9	3,1
66-70	8,7	1,9
71-75	11,3	0,6
76-80	5,0	0,6
81-85	-	0,6
Sa.	80,8	19,2

Tabelle 13

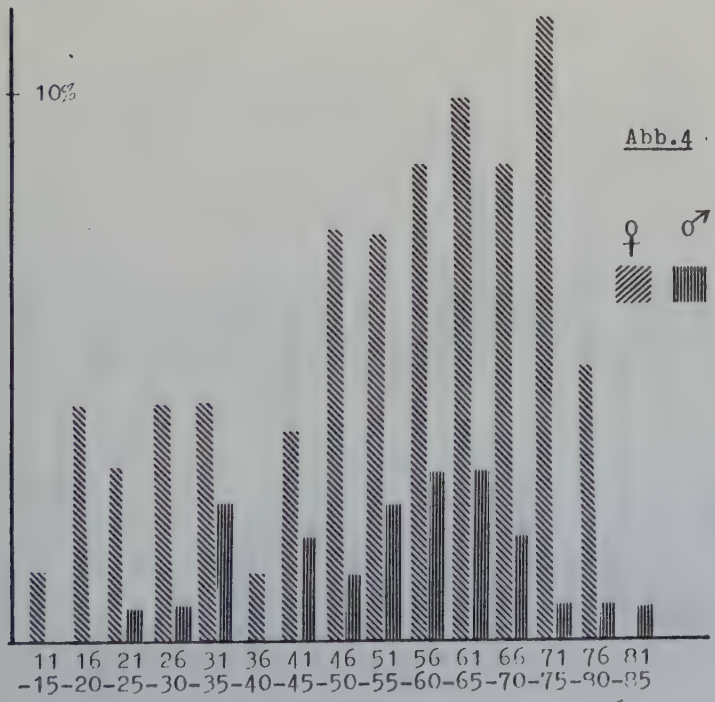


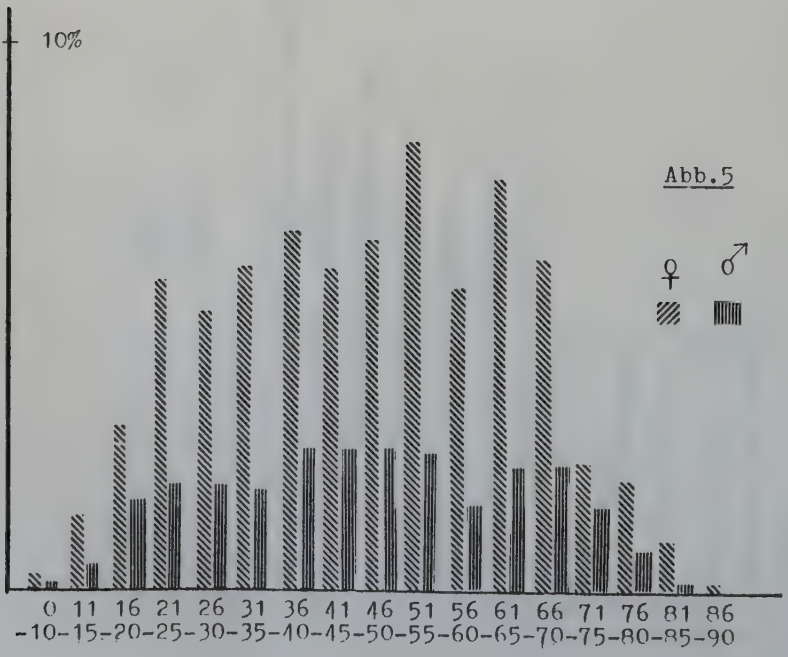
Abb.4

3.5.1.5. Alter und Geschlecht der 640 Patienten mit diffusen Strumen

Tabelle 14

Jahre	Frauen %	Männer %
0-10	0,2	0,1
11-15	1,3	0,4
16-20	3,0	1,6
21-25	5,7	1,9
26-30	5,1	1,9
31-35	5,9	1,8
36-40	6,5	2,6
41-45	5,9	2,6
46-50	6,4	2,6
51-55	8,2	2,5
56-60	5,5	1,5
61-65	7,5	2,3
66-70	6,1	2,3
71-75	3,3	1,5
76-80	2,0	0,7
81-85	0,9	0,1
86-90	0,1	-
Sa.	73,6	26,4

Abb.5



3.5.2. Maligne Strumen

3.5.2.1. Alter und Geschlecht der 22 Patienten mit malignen kalten Knotenstrumen

Jahre	Frauen	Männer
	n	n
21-25	1	-
26-30	-	-
31-35	1	-
36-40	1	1
41-45	2	-
46-50	-	1
51-55	1	-
56-60	2	1
61-65	3	1
66-70	1	1
71-75	2	-
76-80	1	1
81-85	1	-
Sa.	16	6

Tabelle 15

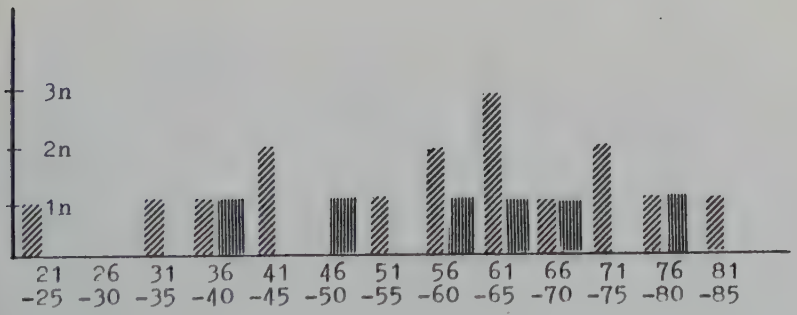


Abb.6

3.6. Hyper- und Hypothyreosen

3.6.1. Diffuse Strumen

Bei 42 Patienten mit einer Struma diffusa wurde eine Hyperthyreose festgestellt. Dagegen zeigte sich eine Unterfunktion bei 8 Fällen.

3.6.2. Nodöse Strumen

Betrachtet man die Schilddrüsenfunktion der Knotenstrumen insgesamt, sind alle operierten und nicht der Operation unterzogenen Knoten unabhängig von ihrem Palpationsbefund zu berücksichtigen.

Tabelle 16
Pathologische Schilddrüsenfunktion nodöser Strumen.

Knoten	Hyperthyreosen		Hypothyreosen	
	n	%	n	%
474 kalte	33	7,0	4	0,8
198 kühle	19	9,6	2	1,0
475 warme	48	10,1	6	1,3
120 heiße	35	29,2	-	-

4. DISKUSSION

4.1. Malignität bei exzidierten Knotenstrumen

Der Blick auf andere Statistiken zeigt beträchtliche Unterschiede für die in der Literatur beschriebene Malignomhäufigkeit.

Tabelle 17

Malignitätsinzidenz bei wegen einer Knotenstruma operierten Patienten.

Autoren	op. Knoten n	Malignome %
BEAHRS (1951)	5679	4,8
CATTEL (1953)	861	9,1
PEARLMUTTER (1956)	140	17,1
GROESBECK (1959)	237	8,4
ATTIE (1960)	107	16,8
HORST (1961)	233	18,0
ZUCKERSCHWERDT (1963)	310	6,4
FREYSCHMIDT (1962-66)	582	15,2
BERCHTOLD (1973)	100+	22,0
SANFELIPPO (1973)	365+	14,5
FIERRO-BENITEZ (1973)	844+	9,7
Tübingen:		
NAEGELI (1947-54)	829	9,5
SABEL (1959-64)	141	19,2
STOHLMANN (1965-69)	724	7,2
HOLTZ (1975, 1976)	233	9,3

+Angaben beinhalten auch operierte diffuse Strumen.

Zunächst fällt auf, daß die Malignomfrequenz bei einem Operationsgut von 400 und darüber fast durchweg unter der 10%-Grenze liegt. Eine Ausnahme macht GROESBECK (49), der unter 337 Knotenstrumen nur 8,4% bösartige Tumoren fand. Ähnlich bewegen auch wir uns mit 9,3% bei 233 Fällen leicht unter dem mittleren Durchschnitt der von den übrigen Untersuchern angegebenen Zahlen.

4.1.1. Malignomrate bei kalten Knoten

Wenn wir betrachten, wie sich der Prozentsatz maligner Befunde weiter auf die einzelnen Knotenarten verteilt, sehen wir die kalten Knoten in den Mittelpunkt des Interesses gerückt.

Tabelle 18
Malignitätsrate exzidierter kalter Knoten.

Autoren	op.kalte Knoten	Malignomfrequenz
	n	%
PERLMUTTER (1956)	99	23
GROESBECK (1959)	140	14
ATTIE (1960)	63	24
HORST (1961)	101	37
MEADOWS (1961)	67	24
ERNST (1962)	77	29
ZUCKERSCHWERDT (1963)	219	21
BÖRNER (Würzbg.,1965)	52+	9,5
KONTRAS (1969)	408	13
SCHACHT (1970)	105+	5,7
DABELS (1965-71)	564	6,7
BERCHTOLD (1973)	100	22
GALVAN (1973)	712	12,5
SCAZZIGA (1973)	300+	10
FROHWEIN (Wiesb.,1975)	75	23
GALVAN (Salzbg.,1976)	1076	9,7
Tübingen:		
SABEL (1959-64)	68	35,3
STOHLMANN (1965-69)	467	10,1
HOLTZ (1975, 1976)	161	13,7

+Angaben beziehen sich auf kalte Solitärknoten.

Wiederum berichten Autoren mit kleinerem Patientengut von einer durchschnittlich höheren Malignominzidenz. Lediglich BÖRNER (17) fand unter 52 kalten Knoten 9,5%, SCHACHT (109) bei 105 kalten nodösen Strumen nur 5,7% bösartige Tumoren.

FROHWEIN (44) führt derart niedrige Raten auf die breitere Patientenauswahl zurück, die bereits mit dem Vorsorgegedanken und weniger im Hinblick auf eine dringliche Therapie erfolgte. So ist, was die relativ höheren Prozentsätze betrifft, im geringeren Umfang des Operationsguts nur einer unter mehreren bestimmenden Faktoren zu vermuten.

RÖHER (102) sieht das Bemühen um die Krebsdiagnostik im Frühstadium und damit die rechtzeitige Anwendung heilender Therapiemaßnahmen entscheidend behindert durch den entweder aus familiärer Disposition oder wegen endemischer Belastung oft allzu lange schicksalhaft erduldeten Kropf.

PFANNENSTIEL (89) betrachtet die Malignomfrequenz szintigrafisch kalter Knoten als von der geografischen Lage abhängig. Tatsächlich nimmt die alimentäre Jodaufnahme nach einer Untersuchung von SCRIBA und Mitarbeitern (111) für den Tübinger Raum, verglichen mit 18 weiteren Städten im gesamten Bundesgebiet, einen untersten Wert ein. Da dieser wesentliche Endemiefaktor jedoch schon seit langer Zeit eine Rolle gespielt haben wird und auch die immer wieder recht hohen Prozentzahlen miterklärt, sind die Schwankungen der im Strahleninstitut Tübingen festgestellten Malignomhäufigkeiten von 35,3% in den Jahren 1959-64 (104) auf 10,1% von 1965-69 (116) und zurück auf 13,7% (Tabelle 18) für 1975 und 1976 in erster Linie mit der Patientenselektion in Verbindung zu bringen:
Waren bis 1964 die fortgeschrittenen Fälle noch vorwiegend in die Universitätsklinik eingewiesen worden, weil es in der näheren Umgebung kaum Möglichkeiten zur Bestrahlung und Isotopenbehandlung gab, so hatten sich mit der Einrichtung neuer nuklearmedizinischer Abteilungen an verschiedenen umliegenden Häusern die Patienten mit malignen Schilddrüsenneoplasmen besser verteilt und wiesen dann im Zeitraum von 1965-69 nur noch

eine Inzidenz von 10,1% auf.

Es ist jedoch darauf hinzuweisen, daß das Tübinger Einzugsgebiet noch immer über den gesamten Neckarraum und teilweise bis zum Bodensee reicht, so daß weiterhin eine gewisse Konzentrierung der Krankheitsfälle stattfindet. Außerdem werden Patienten, deren Schilddrüsentumor zwar in einer der neu eingerichteten Isotopenstationen diagnostiziert worden war, doch häufig an die chirurgische Universitätsklinik mit ihren besseren operativen Möglichkeiten überwiesen und daran anschließend durch das Strahleninstitut szintigrafisch überwacht.

So hat diese Selektion wohl auch unser Ergebnis von 1975 und 1976 beeinflußt, das mit 13,7% bei 161 kalten Knoten der Rate von GROESBECK (49) mit 14% bei 140 kalten Strumen am nächsten kommt und im Schrifttum eine Mittelstellung einnimmt.

4.1.2. Malignitätsrate bei kühlen, warmen und heißen Knoten

Nodöse Strumen mit kühlem Bezirk zeigten bei 8% der 39 Patienten maligne Entartungen und nehmen damit eine Stellung zwischen den kalten und warmen Knoten ein.

Übereinstimmend niedrig und im großen Abstand zu den kalten Knoten lag die Malignomhäufigkeit bei warmen und heißen Adenomen. Für erstere werden Randwerte von 1,2% (116) bis 6,8% (101) angegeben, wobei unsere Inzidenz mit 2,7% leicht unter dem aus Literaturangaben (49,61,101,108,128) berechneten Mittelwert von 3% liegt.

Auch für die heißen Knoten wird durchweg mit 2,4% bei 41 Patienten (88), 4,8% bei 21 (79), 0,7% bei 290 (108) und 0,4% bei 482 toxischen Adenomen (23) das geringe Entartungsrisiko aufgezeigt.

Hatte STOHLMANN (116) 1969 in Tübingen unter 127 Patienten nur einen bösartigen Befund, so konnten wir unter 17 heißen Adenomen in keinem Fall Malignität feststellen, was auch den Angaben von GROESBECK (49) und HORST (61) entspricht, die bei 13 bzw. 11 Fällen kein Malignom entdeckt hatten.

4.2. Malignität bei operierten diffusen Strumen

Bei 43 strumektomierten Patienten fanden wir dreimal, das sind 7%, bösartige Neubildungen, während REISERT (98), der über ein etwas größeres Krankengut verfügte, für 65 diffuse Strumen eine Malignitätsrate von bis zu 3,8% der Fälle anführen konnte.

4.3. Metastasen

Unter unseren 30 in den Jahren 1975 und 1976 diagnostizierten Malignomen wiesen 6, entsprechend 20%, Metastasen auf. Hinzu kamen 6 weitere Patienten mit Tochterabsiedlungen, die, -- in den Jahren vor 1975 operiert --, jetzt zur Nachbehandlung bestellt waren.

Nach BÖRNER (16) kommen Metastasen, auf alle Schilddrüsenmalignome bezogen, zu 5,1% vor. Der bei uns viel höhere Prozentsatz ist wohl wieder auf die kleine Fallzahl zurückzuführen.

Am häufigsten vertreten waren Metastasen der regionären Lymphknoten, dann folgten die Lungenmetastasen, weiter in gleicher Rangfolge Knochen- und Hirnbefall und zuletzt multiple Fernmetastasen.

Auch PEMBERTON (87), HORN et al.(60) und GÜNTHER et al. (50) berichten über regionäre Lymphknotenmetastasen an erster Stell während OBERDISSE (84) und CROCKER (30) die Lungen als am meisten betroffen anführen und Knochen- bzw. regionale Metastasen nachfolgen.

In Übereinstimmung mit unseren Ergebnissen nehmen bei PEMBERTO (87) die Lungenmetastasen Platz 2 der Häufigkeit ein, wogegen HORN et al. (60) und GÜNTHER et al.(50) Knochenmetastasen an dieser Stelle wissen, und Tochtergeschwüre in Lunge bzw. Gehirn die Rangliste abschließen.

Daß Lymphknotenabsiedlungen in der Jugend gehäuft auftreten, sich die zugrunde liegenden Malignome jedoch trotz frühzeitige Metastasierung und auch bei ausgeprägtem Lungenbefall durch einen relativ langen Verlauf und eine damit gute Prognose auszeichnen, beschrieben HORN und Mitarbeiter (59) erstmals 1951.

4.4. Histologie der malignen Strumen

Eine Übersicht aus dem Schrifttum (siehe nächste Seite) soll die erheblichen regionalen Unterschiede aufzeigen.

In der Mehrzahl der Fälle (9,40,45,50,67,78,83,102,115,126) wird die bekannte Prävalenz des papillären Karzinoms bestätigt. Dagegen fanden CAMPBELL et al.(22), LÖHRS (75), RÖHER et al.(102) und ZUM WINKEL et al. (124) ein vermehrtes Auftreten des follikulären vor dem papillären Karzinom. Letzteres liegt nach HEDINGER (54) in kropffreien Gegenden weit an der Spitze, während die relative Häufigkeit der follikulären und undifferenzierten Karzinome in Kropf-Endemieregionen im Verhältnis erhöht ist.

Bestätigen die Untersuchungen von LÖHRS (75) diese Tendenz für das Münchner Endemiegebiet und von RÖHER (102) und ZUM WINKEL (124) für den Heidelberger Raum, so läßt auch unser Ergebnis, das die papillären und follikulären Karzinome mit jeweils 36,7% als gleich häufig ausweist, aufgrund des kleineren Krankenguts für die Tübinger Region diesen Zusammenhang vermuten.

Mit Ausnahme von KEMINGER (67), der in 34% sarkomatöse Entartungen fand, wurde durchweg eine Beteiligung unter 10% für die Sarkome beschrieben. Diese Diagnose konnte am Strahleninstitut Tübingen 1975 und 1976 nur eine einziges Mal gestellt werden und fügt sich somit in das Bild.

Wie aus Tabelle 19 ebenfalls ersichtlich, überwiegen, -- von den Wiener Ergebnissen wiederum abgesehen --, bei allen Autoren die differenzierten Karzinome. Bei rund 73% unserer Patienten war ein differenziertes Karzinom festgestellt worden, 27% zeigten einen entdifferenzierten Befund.

Tabelle 19

Literaturübersicht der malignen Strumen, aufgeschlüsselt nach den fünf histologischen Hauptgruppen.

Autoren	Staat/ Ort	Ge-samt	Karzinome										Sarkome			
			papillär		follik.		diff.Tum.		anapl.		medullär		undiff.Tum.			
			n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
BENUA(9)	USA	603	393	65,2	80	13,3	73	78,5	—85(14,1%)—				45	7,4	130	21,5
CAMPBELL(22)	GB	42	10	23,8	11	26,2	21	50,0	17	40,4	2	4,8	2	4,8	21	50,0
DeCOSSE(28)	USA		—— 85 ——										—— 15 ——			
FIERRO-BENITEZ(40)	Equa-dor		—	56,1	—	12,2	—	68,3	—	25,6	—	4,9	—	1,2	—	31,7
FUJIMORI(45)	Japan	1207	946	78,4	217	18,0	163	96,4	——				——		44	3,6
GÜNTHER(50)	München	139	——				63	45,0	——				——		57	41,0
KEMINGER(67)	Wien	422	117	27,7	51	12,1	168	39,8	—111(26,3%)—				143	33,9	254	60,2
LÖHRS(75)	München	160	37	23,1	69	43,1	106	66,3	48	30,0	6	3,8	——		54	33,7
McDERMOTT(78)	USA	179	89	49,8	45	25,1	134	74,9	——				——		45	25,1
NERACHER(83)	Zürich	293	108	36,9	96	32,8	204	69,6	78	26,6	10	3,4	1	0,3	89	30,4
RÖHER(102)	Heidelbg	216	56	25,9	68	31,5	124	57,4	42	19,4	30	13,9	20	9,3	92	42,6
STAUNTON(115)	GB	296	106	35,8	62	21,0	168	56,8	122	41,2	3	1,0	3	1,0	128	43,2
z.WINKEL(124)	München	105	29	27,6	39	37,2	68	64,8	——				——		37	35,2
WOOLNER(126)	USA	633	393	62,1	109	17,2	502	79,3	——				——		131	20,7
eig.Kranken-gut	Tübin-gen	30	11	36,7	11	36,7	22	73,4	6	20,0	1		1		8	26,6

4.5. Alters- und Geschlechtsverteilung

4.5.1. Malignompatienten mit kalten Knoten

4.5.1.1. Alter

Mit Rücksicht auf das wenig umfangreiche Patientengut, sollen hier histologische Gesichtspunkte keine Beachtung finden.

Die von Schilddrüsenkrebs betroffenen Altersgruppen zeigen in der Literatur z.T. erhebliche Unterschiede. Bezeichnen BÖRNER et al. (16) und REINWEIN (96) die Verteilung als vom 10.-80. Lebensjahr annähernd konstant, und wird dies von SAMUEL und SHEAD (105) -- mit Ausnahme der 4. und 5. Dekade -- bestätigt, so finden BARTELS (7), BEREGI (12), FISCHER et al.(41) und KLEIN (69) übereinstimmend das 4.-6. Dezennium betroffen, während PIMENTEL (90), BERARD und DUNET (9) Malignität in erster Linie für das Alter zwischen 20 und 40 Jahren beschreiben. Einen Gipfel in der Mitte des 5. Jahrzehnts sehen BREITNER (18), CERISE (25), FREYSCHMIDT et al. (43) und KLOSE (70). Die meisten Malignome findet FIERRO-BENITEZ (40) zwischen 30 und 40, wogegen HORN und Mitarbeiter (60) eine größere Spanne vom 40.-70. Lebensjahr anführen.

Wie BÖRNER et al. (16) und REINWEIN (96), konnten auch wir unsere Krebspatienten in den verschiedenen Altersgruppen ähnlich verteilt sehen; und in Anbetracht der kleinen Zahl von nur 22 Erkrankten ist daher die weitere Aussage, Frauen zwischen dem 56. und 76.Lebensjahr zeigten etwas öfter maligne Befunde, nur mit Vorsicht zu stellen.

Ferner verzeichneten NERACHER und HEDINGER (83) einen Gipfel zwischen 50 und 70 Jahren für beide Geschlechter. Damit vergleichbar erkrankten die Männer unserer Untersuchungsreihe mit 56-70 Jahren häufiger und, wie auch SABEL (104) 1967 für Tübingen befunden hatte, in den ersten 4 Jahrzehnten seltener.

Eine gewisse Zunahme der Karzinome im Alter beschrieben weiterhin STAUNTON und GREENING (115) für ihre 290 Patienten mit kalten Knoten. Dagegen traten bei Untersuchungen von BÖHME und KÖNIG (15), sowie KREMER et al. (72), RANKE et al. (95), SCHACHT und MANNFELD (107) in der Spanne zwischen 60-90 Jahren vermehrt Malignome auf.

4.5.1.2. Geschlecht

Frauen erkrankten bei einem Verhältnis von 2,7:1 fast 3mal sooft an Schilddrüsenkrebs wie Männer. Dabei ist in Erinnerung zu rufen, daß Frauen 4-5mal häufiger Kropfträger sind als Männer (68), was unsere Ergebnisse bestätigen konnten.

Die z.T. starken hormonellen Schwankungen, denen der weibliche Organismus während Menstruation, Schwangerschaft, Laktation und Klimakterium ausgesetzt ist, sehen verschiedene Autoren (7,91) als karzinombegünstigend an. So hat sich in Tübingen und Umgebung das Verhältnis der Geschlechter, verglichen mit 1969, als es noch 2:1 betrug (116), weiter zuungunsten des weiblichen Geschlechts verschoben.

FIERRO-BENITEZ (40) beschrieb das Überwiegen der Frauen unter seinen Krebspatienten sogar mit 5:1, CAMPBELL (22), CREMERS (29), PIMENTEL (90), REISERT (98) und STAUNTON (115) mit 3-4:1 während BOCKELMANN et al. (14), CABANNE et al. (21, NERACHER und HEDINGER (83) und WOOLNER (126) Frauen etwa doppelt sooft betroffen fanden.

Wie wir, verzeichneten weiterhin BERARD und DUNET (9), BEREGI et al. (12), CROCKER (30), DESAIVE (32), MANOLAKIS (76) und PEMBERTON (87) einen häufigeren Befall von Frauen.

Seltener wurde für beide Geschlechter eine ungefähr gleiche Verteilung beobachtet (42,53,113,122); und mehr maligne Fälle unter Männern fanden BÖRNER et al. (17), WEGELIN (121) und ZAUNBAUER (127), wobei KONTRAS (71), SAMUEL und SHEAD (105) sogar eine doppelt so große Zahl für das männliche Geschlecht angaben.

4.5.2. Patienten mit benignem Befund

Die Kurven aller Knotenarten, und auch die der diffusen Strumen zeigen für das weibliche Geschlecht einen glockenähnlichen Verlauf; zum Teil trifft dies auch für die Männer zu, wobei die Häufigkeitsgipfel dort nicht so ausgeprägt erscheinen.

Frauen sind hier 4mal sooft betroffen. Die Literaturangaben (9,12,60,87) beschreiben für das weibliche Geschlecht eine 3-4fache Beteiligung.

4.5.2.1. Benigne kalte Knoten

Ihr Auftreten verteilte sich insgesamt zu 80,3% auf das feminine und zu 19,7% auf das maskuline Geschlecht (Tabelle 10).

Ähnliche Ergebnisse erhielten SABEL (104) und STOHLMANN (116) bei ihren vorausgehenden Untersuchungen.

Während der höchste Gipfel der kalten Knoten mit 18,8% bei den Frauen im Bereich von 60-70 Jahren lag, wie aus Abb.10 ersichtlich, wurde bei den Männern das stärkste Auftreten mit 3,4% zwischen dem 51. und 55.Lebensjahr und mit insgesamt 5,9% ebenfalls im Alter von 60-70 beobachtet. Das Risiko, an einem kalten Knoten zu erkranken, war damit für beide Geschlechter im 7.Dezennium am höchsten.

4.5.2.2. Benigne kühle Knoten

Bei den kühlen Knoten verschiebt sich das Verhältnis mit 81,1% noch mehr zuungunsten der Frauen (Tabelle 11).

Für letztere ließen sich mit 8,3% im Alter von 26-30, mit 9,6% zwischen 51 und 55 Jahren und 8,7% vom 61.-65.Lebensjahr drei Gipfel feststellen, während die Männer zwischen 41 und 45, von 51-55 und 66-70 Jahren am häufigsten betroffen waren.

4.5.2.3. Benigne warme Knoten

Das Verhältnis betrug hier 80,9:19,1% (Tabelle 12).

Wir haben einen breiten Befall im Bereich von 46-70 Jahren mit 41,4% für das weibliche Geschlecht (Abb.12), wobei die Altersgruppe zwischen 60 und 70 den Gipfel ausmachte, bei den Frauen bis 75 Jahren dagegen nur noch halb soviel warme Knoten festgestellt werden konnten.

Die Männer waren von ihrem 16.-80.Lebensjahr annähernd gleich häufig erkrankt.

4.5.2.4. Benigne heiße Knoten

Das weibliche Geschlecht war mit 80,8% beteiligt, was dem Verhältnis bei warmen Knoten nahekam (Tabelle 13).

Auffallend viele junge Frauen zwischen 16 und 35 erkrankten an einem autonomen Adenom (Abb.13), in einer Zeit also, in der endokrine Belastungen eine große Rolle spielen. Der Anteil in dieser Gruppe betrug 16% und war bei den Männern nicht erhöht.

In Übereinstimmung damit hatten SCHNECK et al. (110) und STOHLMANN (116) die Zunahme der heißen Knoten während der Pubertät und Schwangerschaft beschrieben.

Hervorzuheben ist ferner mit 11,3% der größte Gipfel vom 71.-75.Lebensjahr. Im selben Zeitraum wurde diese Diagnose dagegen nur für 0,6% der Männer gestellt. Toxische Adenome traten bei ihnen stattdessen im Alter von 51-65 Jahren vermehrt auf.

4.5.2.5. Benigne diffuse Strumen

Zum ersten Mal verschiebt sich das Verhältnis der Geschlechter leicht zugunsten der Frauen unter die 80%-Grenze und beträgt 73,6:26,4% (Tabelle 14).

Ein weiblicher Gipfel liegt mit 8,2% zwischen dem 51. und 55., ein weiterer mit 7,5% zwischen dem 61. und 65.Lebensjahr, während die Männer im Alter von 16-75 Jahren etwa gleich häufig krank wurden (Abb.14).

Es fällt auf, daß Knotenstrumen bei Jugendlichen im Alter von 10-20 recht selten diagnostiziert worden sind, was das häufigere Auftreten der juvenilen Struma während der Pubertät unterstreicht. Dies kam auch in den Untersuchungen von STOHLMANN (116) zum Ausdruck, wobei wir allerdings keinen Hinweis auf einen Schwangerschaftskropf erhalten konnten.

Blicken wir zurück, so finden wir die 60-70jährigen Patienten der verschiedenen Krankheitsgruppen relativ oft betroffen. ASCHOFF (3) und DUERST (33) führen dies auf die im Alter zunehmende Azidose zurück, durch die das Schilddrüsengewebe periodisch zu höherer Aktivität angetrieben wird, um den versiegenden Stoffwechsel nochmals zu steigern.

4.6. Malignomrate bei solitären und multiplen kalten Knoten

Eingangs muß mit REINWEIN (96), REISERT (98) und TAYLOR (117) betont werden, daß sich klinisch diagnostizierte uninodöse Strumen in der Hälfte der Fälle histologisch als multinodulär erweisen. Da somit jede Statistik, die wie wir nach klinischen Gesichtspunkten unterschieden hatte, in ein Zwielicht gestellt wird, kann, -- bei zudem kleinem Krankengut --, nur mit aller Vorsicht eine Aussage gewagt werden.

Bei 86 operierten kalten Solitärknoten waren 14 maligne, das entspricht 16,3%; und unter 75 multiplen kalten Knoten fanden wir 8mal ein Malignom, das sind 10,7%.

Die in der Literatur auseinanderweichenden Angaben beziehen sich auf Malignitätsraten zwischen 5-50% (17). BROOKS (20) berichtet von Prozentsätzen zwischen 9-19%, während de COSSE (28), SAMUEL und SHEAD (105) die uninodösen kalten Strumen zu 35-45% maligne entartet wissen. REISERT (98) gibt für seine uninodulären Befunde eine Karzinomhäufigkeit von 10,5%, BÖRNER (17) von 9,5% an.

Nach sorgfältiger histologischer Analyse finden dagegen SCHACHT und MANNFELD (109) unter kalten Solitärknoten 5,7% und LITTMANN et al. (74) nur 2,3% bösartige Tumoren.

Andere Autoren (17,25,49) beschreiben eine ungefähr gleiche Verteilung der malignen Neoplasmen auf Strumen mit solitären und multiplen Knoten, wogegen MARTIN (77), HARE und SALZMANN (52) aufgrund ihrer Ergebnisse meinen, daß Karzinome unter multiplen Knotenstrumen häufiger anzutreffen sind.

In Anbetracht dieser erheblich differierenden Zahlen, scheint es angezeigt, weitere Aussagen über die Malignominzidenz bei Solitärknoten erst nach eingehender pathologisch-anatomischer Analyse zu treffen.

4.7. Hyper- und Hypothyreosen

Wir konnten bei keinem unserer 30 Krebspatienten eine Überfunktion feststellen, was mit den Ergebnissen verschiedener Autoren (8,12,55,69,86) in Einklang steht.

Nach BEREGI (12) und WARD (120) soll eine diffuse Struma mit Hyperthyreose so gut wie nie maligne entarten. COLE und Mitarbeiter (26) berichten andererseits von 10% bösartigen Befunden unter ihren hyperthyreoten Strumapatienten, während weitere Untersucher (85,107) keinen pathogenen Zusammenhang zwischen Schilddrüsenkrebs und einer Überfunktion sehen.

Insgesamt fanden wir unter 1150 Knotenstrumen 135mal eine Hyperthyreose, -- das entspricht 11,7% --, und bei nur 1%, also 12 Patienten, eine Unterfunktion. Bei weiterer Aufschlüsselung gingen die heißen Knoten mit 29,2% am häufigsten mit einer Überfunktion einher, waren jedoch von keiner Hypothyreose begleitet. Für die Mehrzahl der autonomen Adenome lag jedoch eine euthyreote Stoffwechselsituation vor, wie auch von FEINE (38) und RAMDOHR et al. (94) beschrieben.

Bezogen auf unser gesamtes Krankengut, konnten wir bei 159 Patienten, entsprechend 8,8%, die Diagnose "Hyperthyreose" stellen. 92mal, entsprechend einem Prozentsatz von 5,1%, wurde daneben eine Unterfunktion nachgewiesen.

Beim Blick in das Schrifttum finden MÜLLER und MILLER (81) im Freudenstädter Raum mit 5,6% ein ähnlich häufiges Auftreten der Hypothyreose, während sich das Vorkommen der Überfunktion mit 3,9% erheblich von unserem Ergebnis unterscheidet. HEINZE (56) und ILBAGIAN (64) beschreiben dagegen für den mittleren Neckarraum bzw. das Münchner Gebiet mit Angaben von 9,1% und 6% eine dem Tübinger Resultat ähnliche Hyperthyreosen-Häufigkeit. Mit 3,8% und 1,6% liegen sie dann aber weit unter der für hier erhobenen Hypothyreosen-Inzidenz. Dieser Umstand läßt sich wohl mit der um vieles größeren Anzahl der in Tübingen operierten Patienten erklären, deren Funktionswerte nach Strumektomie vor der weiterführenden Substitutionsbehandlung erfaßt werden.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Unter 2790 Schilddrüsenszintigrammen konnte der Anteil kalter, kühler, warmer und heißer Knoten, sowie diffuser Strumen überprüft werden.

Bei 276 szintigrafisch erfaßten und operierten Patienten wurde nach Kriterien der Knotenart, Palpation, Malignomrate, Histologie, Alter- und Geschlechtsverteilung unterschieden.
Daneben interessierte das Auftreten von Hyper- und Hypothyreos

5.1. Die Malignomrate der kalten Knoten lag bei 13,7%, die der kühlen bei 7,7%, der warmen bei 2,7% und der diffusen Strumen bei 7%; heiße Knoten zeigten keine Malignität.

Die operierten Präparate insgesamt waren zu 9% maligne entartet, wobei die exzidierten nodösen Strumen mit 9,3% beteiligt waren.

Die Inzidenz unter allen Knoten betrug 2,2%; 4,6% aller kalten Knoten waren bösartig.

5.2. 20% der Krebspatienten hatten Metastasen -- mit häufigste Lokalisation in den regionären Lymphknoten.

5.3. Histologisch erwiesen sich das papilläre und follikuläre Karzinom mit 36,7% als gleich häufig, gefolgt vom anaplastischen Karzinom (20%). Die Diagnose "medulläres Karzinom" und "Sarkom" stellten wir jeweils nur einmal.

5.4. Frauen erkrankten an den verschiedenen benignen Knotenarten mehr als viermal sooft, an diffusen Strumen und kalten Malignomen knapp dreimal so häufig als Männer.

5.5. Zwischen dem 50. und 70.Lebensjahr und besonders im 7.Dezennium wurden für beide Geschlechter die meisten benignen Knoten registriert.

Toxische Adenome traten vor allem bei Frauen bis 35 Jahren und Anfang der 8.Lebensdekade auf.

Die diffusen Strumen ergaben zwei weibliche Gipfel zwischen 51-55 und 61-65 Jahren, während die Männer jeden Alters ungefähr gleich häufig betroffen waren.

Maligne kalte Knoten konnten bei Männern unter 45 nur einmal, danach etwa konstant verteilt, nachgewiesen werden. Für beide Geschlechter ergab sich eine gewisse Häufung im höheren Lebensalter.

5.6. Kalte Solitärknoten beinhalteten etwas häufiger (16,3%) als multinoduläre Strumen (10,7%) einen bösartigen Tumor.

5.7. 8,8% aller Patienten waren an einer Hyperthyreose, 5,1% an Hypothyreose erkrankt.

6. LITERATURVERZEICHNIS

1 ANGER, H.O.: A multiple scintillation counter in vivo scanner.

Amer. J.Roentgenol.70, 605 (1953)

2 ARMSTRONG, D.I., T.G.H. ROGERS, B.E.W. BROWNLIE, J.G. TURNER: Thyroid vascularity and trapping function: analysis of very early thyroidal technetium "uptake".

Int.J.Nucl.Med.Biol.3, 65 (1976)

3 ASCHOFF, L.: Zur Anatomie des Kropfes. Bericht über die internationale Kropfkonferenz in Bern 1927.

Schweiz.Kropfkommission, H.Huber, Bern 1928

4 ASHKAR, F.S., E.M. SMITH: The dynamic study, a rapid evaluation of thyroid function and anatomy using Tc-99m as pertechnetate.

J.Amer.Med.Ass.217, 441 (1971)

5 ATKINS, H.L.: ^{99}Tc-pertechnetate uptake and scanning in the evaluation of thyroid function.

Sem.Nucl.Med.I, 345 (1975)

6 ATTIE, J.N.: The use of radioactive iodine in the evaluation of thyroid nodules.

Surgery 47, 611-614 (1960)

7 BARTELS, C.: Struma maligna.

Erg.Chir.24, 162-325 (1932)

8 BEAUBS, O.H., J.de J. PEMBERTON and B.M. BLACK: Nodular goiter and malignant lesions of thyroid gland.

J.of Clin.Endocr.11, 1157-1165 (1951)

9 BENUA, R.S., N.R. CIVALE, M. SONNENBERG, R.W. RAWSON:

Amer.J.Roentgenol.87, 171 (1962)

10 BERARD, L. et C. DUNET:
Le cancer thyroïdien.

Paris 1924

11 BERCHTOLD, R., P.A. GRETILLAT, M.P. KÖNIG, E. PEDRINIS, H. ROESLER und D. ALLGÖWER:
Vorstufen bösartiger Geschwülste der Schilddrüse.

Helv.Chir.Acta 40, 587-592 (1973)

12 BEREGI, E., R. JANKOVICS and Z. BRASCH:
Malignant tumors of the thyroid gland.

Budapest: Akad.Kiadó 6 (1967)

13 BLUM, M., A.B. GOLDMANN:
Improved diagnosis of "nondelineated" thyroid nodules by oblique scintillation scanning and echography.

New Engl.J.Med. 287, 1164 (1972)

14 BOCKELMANN, D., D. DÖRR, F. LINDER, B. OELLERS, H.D. RÖHER, H. RUDOLPH, F.A. TRUMM:
Zur Pathologie und Therapie der Struma maligna.

Dtsch.med.Wschr.95, 666 (1970)

15 BÖHME, P.E. und M. KÖNIG:
Schilddrüsenchirurgie im hohen Lebensalter.

Münch.med.Wschr.118,Nr.1,17-20 (1976)

16 BÖRNER, W., D. EMRICH, F.A. HORSTER, E. KLEIN, P. PFANNENSTIEL, D. REINWEIN:
Diagnostik und Therapie des Solitärknotens der Schilddrüse.

Med.Welt 28(N.F.), 721-727 (1977)

17 BÖRNER, W., M. LAUTSCH, E. MOLL, W. ROMEN:

Med.Welt 17 (N.F.), 892 (1965)

18 BREITNER, B.: Geschlecht, Schilddrüse, Karzinom.

Sonderband der Strahlenther.34, 140-145 (1956)

19 BRITTON, K.E., P. ELL:
Thyroid scanning.

Brit.Med.J., No.5895, 782 (1973)

20 BROOKS, J.R.: The solitary thyroid nodule.

Amer.J.surg.125, 477 (1973)

21 CABANNE, F., R. GERARD-MARCHANT, R. HEIMANN, E.D. WILLIAMS:
Tumeurs malignes du corps thyroïdie
Problèmes du diagnostic histopathologique.

Ann.Anat.path.19, 129-148 (1974)

22 CAMPBELL, D.J. and R.H. SAGE:
Thyroid cancer: twenty years' experience in a general hospital.

Br.J.Surg.62, 207-214 (1975)

23 CASSEN, B., L. CURTIS, C.W. REED:
A sensitive directional gamma-ray detector.

Nucleonics 6, 78-81 (1950)

24 CATTEL, R.B. and P.B. COLCOCK:
The present-day problem of the carcinoma of the thyroid.

25 CERISE, E.J., S. RANDALL and A. OCHSNER:
Carcinoma of the tyroid and nontoxic nodular goiter.

Surgery 31, 552-561 (1952)

26 COLE, W.H., J.D. MAJARKIS and D.P. SLAUGHTER:
Incidence of carcinoma of the thyroid in nodular goiter.

J.of Clin.Edocr.9, 1007-1011 (1949)

27 CORREA, P., C. CUELLO, H. EISENBERG:
Thyroid cancer.

UICC, vol.12, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York 1969

28 COSSE, J.J.de, W.H. BEIERWALTES, J.R. BROOKS, C.G. THOMAS, L.B. WOOLNER:
Carcinoma of the thyroid.

Arch.Surg.110, 783-789 (1975)

29 CREMERS, St.: Zur Struma maligna.

Therapiewoche 16, 2120-2125 (1975)

30 CROCKER, D.W.: Thyroid carcinoma.

Surgery 73, 671-676 (1973)

31 DABELS, J. PIETSCH, M. KRÜGER, L. HOLLDORF, G. THIEMANN, D. SCHWÄHN, H. KONRAD und K.-H. KITTNER:
Erfahrungen in der Diagnostik und interdisziplinären Kombinationsbehandlung maligner Strumen.

Zschr.inn.Med.13, Jahrg.29 (1974)

32 DESAIVE, P. Über Beziehungen zwischen Kropf und Krebs, anderer Orgene und über experimentellen Schilddrüsenkrebs.

Sonderband der Strahlenther.34, 130-139 (1956)

33 DUERST, J.U.: Die Ursache der Entstehung des Kropfes.

Med. Verl., H.Huber, Bern 1941

34 DUFFY, B.J.jr. and P.J. FITZGERALD:
Thyroid cancer in childhood and adolescence. Report of 28 cases.

Cancer (Philad.)3, 1018-1032 (1950)

35 ERJAVEC, M., T. MOVRIN, M. AUERSPERG, R. GOLOUH: Comparative accumulation of ^{99m}Tc and I-131 in thyroid nodules: case report.

J.Nucl.Med.18, 346 (1977)

36 ERNST, H. und C. STEPHAN:
Zitat nach Börner et al.: Diagnostische Bedeutung des kalten Knotens im Schilddrüsen-Szintigramm.

Dtsch.Med.Welt 17, 892-897 (1965)

37 FAVUS, M.J. et al.: Thyroid cancer occurring as a late consequence of head-and--neck irradiation.

New Engl.J.Med.294, 1019-1025 (1976)

38 FEINE, U.: Das autonome Adenom der Schilddrüse (Toxisches Adenom).

Therapiewoche 18, 735-739 (1968)

39 FERMI, E. et al.: Artificial radioactivity produced by neutron bombardement.

Nature (London)133, 757 (1934)

40 FIERRO-BENITEZ, R.: Thyroid cancer, Quervain's thyroiditis and Hashimoto's disease in an endemic goiter Andean area.

Acta endocrinol.(Kbh), Suppl.179, 86-87 (1973)

41 FISCHER, M., G. BUTTERMANN, G. BECKER, G. HÖR, W. THEISINGER: Die Struma maligna.

Fortschr.Med.91.Jg.,29 (1973)

42 FREYSCHMIDT, P.: Schilddrüsenerkrankungen.

Thieme, Stuttgart 1968

43 FREYSCHMIDT, P., H. FRANKE, R. HÄRING: Das Schilddrüsenkarzinom.

Dtsch.Med.J.18, 542-547 (1967)

44 FROHWEIN, V.: Differentialdiagnose des kalten Schilddrüsenknotens mit der Feinnadelbiopsie.

chir.praxis 19, 431-450 (1975)

45 FUJIMORI, M., D.J. JUSSAWALLA, R.F. PILHEU, A. RAKOW: In: Thyroid Cancer.

Springer, Berlin, Heidelberg, New York 1969

46 GALVAN, G. und G.B. POHL: Feinnadelpunktion und zytologische Auswertung von 2523 kalten Strumaknoten.

Dtsch.med.Wschr.98, 2107-2110 (1973

47 GALVAN, G., G.P. POHL, I. SKERBISCH:
Die Feinnadelpunktion kalter Strumaknoten bei 4555 Patienten eines Strumaendemiegebiets.

Schweiz.med.Wschr.106, 1247-1251 (1976)

48 GOEBEL, R., G. LEB. und O. EBER:
Der 20-Minuten-99mTc-Speicherwert als Schilddrüsenfunktionsdiagnostikum.

Med.Klin.154 (1975)

49 GROESBECK, H.P.: Evaluation of routine scinti-scanning of nontoxic thyroid nodules.

Cancer 12, 1-5 (1959)

50 GÜNTHER, B., E. KIFFNER, F. SPELSBERG, U. LÖHRS:
Besonderheiten bei Diagnose und Therapie maligner Strumen.

Münch.med.Wschr.118, 282 (1976)

51 HAMILTON, J.G. and M.H. SOLEY:

Amer.J.Physiol.124, 557 (1939)

52 HARE, H.F. and F.A. SALZMANN:
Carcinoma of the thyroid. Ten to twenty year follow-up.

Amer.J.Roentgenol.63, 881-888 (1950)

53 HAZARD, J.B., G. CRILE jr., R.S. DINSMORE, W.A. HAWK and R. KENYON: Neoplasma of the thyroid.

Arch.of Pathol.59, 502-513 (1955)

54 HEDINGER, Chr.: Thyroid cancer.

UICC Monograph Series, Vol.12, Springer, Berlin, Heidelberg, New York 1969

55 HEILMANN, H.P., H. SCHLEUSENER, W. HORST:
Schilddrüsenerkrankung -- Übersicht über Diagnostik und Therapie.

Medicus Verlag, Berlin 1968

56 HEINZE, H.G.: Radiojoduntersuchungen der Schilddrüse in Südbayern.

Münch.med.Wschr. 110, 18 (1968)

57 HEMPELMANN, L.H.: Risk of thyroid neoplasms after irradiation in childhood.

Science 160, 159 (1968)

58 HERTZ, S., A. ROBERTS and R.D. EVANS: Radioactive iodine as an indicator in the study of thyroid physiology.

Proc.Soc.Exper.Biol. 38, 510-513 (1938)

59 HORN, R.C. and J.S. RAVDIN: Carcinoma of the thyroid gland in youth.

J.Clin.Endocr. 11, 1166-1178 (1951)

60 HORN, R.C., R.F. WELTY, F.P. BROOKS, J.E. RHOADS and E.P. FENDERGRASS: Carcinoma of the thyroid.

Ann.of Surgery 126, 140-155 (1947)

61 HORST, W. in: H.Schwiegk und F.Turba: Künstliche radioaktive Isotope in Physiologie, Diagnostik und Therapie.

Springer, Berlin, Göttingen, Heidelberg 1961

62 HUBER, P.: Begrüßungsansprache beim internationalen Symposium über die endemische Struma.

Acta Endocrinol.(Kbh), Suppl. 179, 7-8 (1973)

63 HUBER, P.: Die euthyreote endemische Struma als Krankheit.

Acta Endocrinol.(Kbh), Suppl. 179, 64-65 (1973)

64 ILBAGIAN, E.: Schilddrüsenerkrankungen im mittleren Neckarraum.

Diss.Med.Fak. Frankfurt/M. 1972

65 JABLONS, S., J. BELSKI:
Radiation induced cancer in atomic bomb survivors.
In: Oncology V, 107 (1970)

Year Book Medical Publ., Chicago 1971

66 KARLITZ, J.R., J.B. RICHARDS:
Necessity of oblique views in evaluating the functional status of a thyroid nodule.

J.Nucl.Med.15, 782-785 (1974)

67 KEMINGER, K.: Die maligne Struma.

Wien.klin.Wschr.80, 718 (1968)

68 KEMINGER, K.: Struma maligna.

Langenbecks Arch,Chir.337, 721-727, Springer, Berlin, Heidelberg, New York 1974

69 KLEIN, E.: Bösartige Geschwülste der Schilddrüse.
In: Die Krankheiten der Schilddrüse (Oberdisse, K., E.Klein)

Thieme, Stuttgart 1967

70 KLOSE, H. und H. HELLWIG:
Die Struma maligna.

Klin.Wschr.34, 1688-1691 (1922)

71 KONTRAS, D.A., D. LIVADAS, J. SFONTOURIS, G. MESSARIS and P.K. STATHERTON:A study of 408 cold thyroid nodules in a country with endemic goiter.

Nucl.Med.7, 165-172 (1968)

72 KREMER, K., K.-H. GISBERTZ, H. HÖHMANN, U. SCHACHT:
Die Chirurgie der Struma.

Zbl.Chir.96, 356-365 (1971)

73 LINDER, F. und F. RUF:
Schilddrüsen-Ca und Radiojod in: Künstliche radioaktive Isotope in Physiologie, Diagnostik und Therapie.

Springer, Berlin, Göttingen, Heidelberg 1953

74 LITTMANN, K., J. MEDRANO-HEREDIA, W. STRÖTGES, D. REINWEIN: (In Vorbereitung 1976) in: Der maligne Solitärknoten der Schilddrüse. (D.Reinwein)

Med.Welt 27 (N.F.), 2315-2319 (1976)

75 LÖHRS, U.: Die pathologische Anatomie der Struma maligna.

Chirurg 47, 413-421 (1976)

76 MANOLAKIS, P.: Ergebnisse der Strahlenbehandlung bei Schilddrüsenmalignomen.

Diss.Med.Fak.Tübingen 1963

77 MARTIN, H.: The surgery of thyroid tumors.

Cancer 7, 1063-1099 (1954)

78 McDERMOTT, W.V., W.S. MORGAN, E. HAMLIN, O. COPE:

Endocrinology 14, 1336 (1954)

79 MEADOWS, P.M.: Scintillation scanning in the management of the clinically single thyroid nodule.

J.Amer.Med.Ass.177, 229-234 (1961)

80 MERTZ, D.P.: Die Struma -- Grundlagen, Diagnostik Therapie.

Therapiewoche 21, 2315-2323 (1974)

81 MÜLLER, K.-H.G., S. PILLER: Schilddrüsenerkrankungen im Raum Freudenstadt und mittlerer Schwarzwald.

Strahlentherapie 147,5, 482-486 (1974)

82 NAEGELI, F.: Kropf und Krebs mit besonderer Berücksichtigung der Prophylaxe.

Sonderb. der Strahlenther.34, 115-129 (1956)

83 NERACHER, H., C. HEDINGER:
Klassifizierung der Schilddrüsenmalignome nach der Nomenklatur der WHO 1974
Histologische Nachkontrolle von 327 bösartigen Schilddrüsentumoren.

Schweiz.med.Wschr.105, 1052-1056 (1975)

84 OBERDISSE, K.: Pathogenese, Prophylaxe und Therapie der euthyreoten Struma.

Wien.Klin.Wschr.80, 677-684 (1968)

85 OBERDISSE, K., E. KLEIN, (P. Fuchsig, K. Keminger):
Chirurgie der Schilddrüse in:
Die Krankheiten der Schilddrüse.

Thieme, Stuttgart 1967

86 OESER, H., W. SCHUMACHER, H. ERNST, D. FROST:
Atlas der Szintigrafie, Einführung, Technik, Praxis.

W.de Gruyter-Verlag, Berlin 1970

87 PEMBERTON, J.: Malignant lesions of the thyroid gland (a review of 774 cases).

Surg.Gynec., and Obst.69, 417-430 (1939)

88 PERLMUTTER, M. and S.L. SLATER:

New Engl.J.Med.225, 65-71 (1956)

89 PFANNENSTIEL, P.: Diagnostik der benignen und der malignen Struma.

Therapiewoche 21, 2396-2408 (1974)

90 PIMENTEL, E., M.D. MARCO-SORGI and M. PAOLILLO:
Thyroid carcinoma -- correlation between clinical and pathological findings.

Intern.Surg.60, No.10, 536-537 (1975)

91 QUERVAIN, F.,de: Die Struma maligna.

13.Neue Deutsche Chirurgie 64, 1941

92 QUIMBY, E.H. und S.C. WERNER:
Late radiation effects in roentgen therapy for hyperthyroidism.

J.Amer.med.Ass.140, 1046-1047 (1949)

93 RAMALINGASWAMI, V.: Thyroid Cancer.

UICC, Vol.12, Springer, Berlin, Heidelberg, New York 1969

94 RAMDOHR, B., P. FREYSCHMIDT und K. KARGUTH:
Neue experimentelle Befunde zur Definition des toxischen Schilddrüsenadenoms.

Fortschr.Röntgenstr.113/4, 479-486 (1970)

95 RANKE, E., M. TRIELOFF, G. WULSCH:
Intrathyreoidale Ausbreitung maligner Schilddrüsentumoren.

Münch.Med.Wschr.115, 2016-2020 (1973)

96 REINWEIN, D.: Der maligne Solitärknoten der Schilddrüse. Kritische Überlegungen zur Diagnostik.

Med.Welt 27(N.F.), 2315-2319 (1976)

97 REINWEIN, D.: Diagnostik und Therapie der Schilddrüsenmalignome.

Therapiewoche 27. 4742-4750 (1977)

98 REISERT, P.M.: Die Knotenstruma: benigne - maligne?

Therapiewoche 48, 5648-5656 (1974)

99 REISNER, K.: Die Wertigkeit von Angiographie und Szintigraphie bei der Tumor- und Metastasensuche.

Therapiewoche 48, 5634-5640 (1974)

100 RIEK, M., H. KOHLER, M.P. KÖNIG, H. BÜRGI, H. STUDER:
Zur Pathogenese des Knotenkropfes.

Therapiewoche 21, 2332-2342 (1974)

101 ROBINSON, E., Y. HORN and A. HOCHMANN:
Incidence of cancer in thyroid nodules.

Surg.Gynec.and Obst.123, 1024-1026 (1966)

102 RÖHER, H.D., R. WAHL und U.F. SOYKA:
Struma maligna: Symptome -- Differentialdiagnostik -- Operationsverfahren und Nachbehandlung.

Langenbecks Arch.Chir.334, 473-480, Springer, Berlin, Heidelberg, New York 1973

103 RYO, U.Y., J. ARNOLD, M. COLMAN, M. ARNOLD, M. FAVUS, L. FROHMAN, A. SCHNEIDER, M. STACHURA, S. PINSKY:
Thyroid scintigram, sensitivity with sodium pertechnetate Tc-99m and gamma camera with pinhole collimator.

JAMA 235(12), 1235 (1976)

104 SABEL, W.: Ergebnisse der Szintigrafie in der präoperativen Strumadiagnostik.

Diss.Med.Fak.Tübingen, 1967

105 SAMUEL, A.Y. and G.V. SHEAD:
The solitary thyroid nodule.

Brit.Med.J. No.5912, 527-528 (1974)

106 SANFELIPPO, P.M., O.H. BEAHRS, W.M. McCONAHEY and S.E. THORVALDSSON:
Mayo clinic proceedings 48, 269 (1973)

107 SCAZZIGA, B.R.: Goitre et cancer thyroïdien.

Praxis (Bern) 57, 1650-1655 (1968)

108 SCAZZIGA, B.R., D. DJELALI et M. BONJOUR:
Scintigraphie et cytologie dans le diagnostic précoce du cancer thyroïdien.

Helv.chir.Acta 40, 715-717 (1973)

109 SCHACHT, U., U. MANNFELD:

Dtsch.med.Wschr.95, 1521 (1970)

110 SCHNECK, O., O. EBER und H. WASCHER:
Das toxische Adenom der Schilddrüse.

Wien.Z.inn.Med.47, 261-277 (1966)

111 SCRIBA, P.C., J. KRACHT, E. KLEIN:

Dtsch.med.Wschr.100, 1350-1355 (1975)

112 SHAMBAUGH, G.E., J.L. QUINN III., R. OYASU, N. FREINKEL:
Disparrate thyroid imaging. Combined studies with sodium pertechnetate Tc-99m and radioactive iodine

J.Amer.Med.Ass.288, 866-869 (1974)

113 SLOAN, L.W.: Of the origin, characteristics and behavior of thyroid carcinoma.

J.Clin. Endocr.14, 1309-1335 (1954)

114 SOJITRAWALLA, F.: Schilddrüsenszintigrafie.

Therapiewoche 27, 4655-4666 (1977)

115 STAUNTON, M.D. and W.P. GREENING:
Clinical diagnosis of thyroid cancer

Brit.Med.J.4, 532-535 (1973)

116 STOHLMANN, U.: Ergebnisse der szintigrafischen Strumadiagnostik von 1965-1969.

Diss.Med.Fak.Tübingen, 1976

117 TAYLOR: The solitary thyroid nodule.

J.R.Coll.Surg.Edinb.14, 267-271 (19

118 TURNER, J.W., R.P. SPENCER:
Thyroid carcinoma presenting as a pertechnetate "hot" nodule without 131-I-uptake-casereport.

J.Nucl.Med.17, 22-23 (1975)

119 USHER, N.S., A.Y. ARZOUMANIAN:
Thyroid nodules scans made with pertechnetate and iodine may give inconsistent results.

J.Nucl.Med.12, 137 (1971)

120 WARD, R.: Malignant goiter.

Surgery 16, 783-803 (1944)

121 WEGELIN, C.: Die Schilddrüse
in: Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie.

Hrsg. von Henke, F.O.Lugarsch
Bd.VIII, Springer, Berlin 1926

122 WELTI, H.: Das Schilddrüsenkarzinom und seine Therapie.

Wien.Med.Wschr.113, 820-823 (1963)

123 WINKEL, K.,zum: Verh.dtsch.Ges.inn.Med.70, 879 (1964)

124 WINKEL, K., zum, H.-J. HERMANN, J. AMMON: Anwendung von J-123 in der Schilddrüsendiagnostik.

Therapiewoche 27, 2080 (1977)

125 WOLF, R.: Die Szintigrafie mit bewegten Detektoren.
In: Nuklearmed., szintigrafische Diagnostik
(Feine, U., K.z.Winkel)

Thieme, Stuttgart 1969

126 WOOLNER, L.B., O.H. BEAHRS, B.M. BLACK, W.M. McCONAHEY, F.R. KEATING jr.:

Amer.J.Surg.102, 354 (1961)

127 ZAUNBAUER, W.: Über Struma maligna.

Wien.Med. Wschr.102, 993-996 (1952)

128 ZUCKERSCHWERDT, L. und V. BAY: Die gezielte Operationstechnik im Nichtendemiegebiet.

Wien.Med.Wschr.113, 823-826 (1963)

Lebenslauf

In Schramberg, Kreis Rottweil, wurde ich, Friderike Isolde Holtz-Zettler, geb. Holtz, -- Tochter von Oberstudienrat Dr. Günther Holtz und seiner Ehefrau Isolde, geb. Dieter --, am 13.November 1953 geboren.

Von 1960-64 besuchte ich die Volksschule in Altensteig im Schwarzwald, anschließend den neusprachlichen Zweig am Gymnasium der Jugenddorf-Christophorus-Schule. Nach einjährigem Aufenthalt in Oregon/USA und amerikanischem Schulabschluß legte ich im Frühjahr 1973 die Reifeprüfung ab und begann im Sommersemester 1974 das Studium der Humanmedizin an der Universität Tübingen.

An die Ärztliche Vorprüfung im August 1976 schloß sich im März 1978 der erste Abschnitt und im August 1979 der zweite Abschnitt der Ärztlichen Prüfung an.
Am 31.August 1979 heiratete ich Herrn Dr. Bernhard Zettler in Isny/Allgäu.
Nach einem Jahr praktischer Tätigkeit am Lehrkrankenhaus Friedrichshafen bestand ich am 7.Oktober den schriftlichen und am 15.Oktober 1980 den mündlichen Teil des dritten Abschnitts der Ärztlichen Prüfung.